Onkogene Transformation durch humane Papillomaviren-Typ-16-DNS in Anwesenheit von Progesteron oder Progestin aus oralen Kontrazeptiva

A.	Alan	Pater
M.	Mahin	Bayatpour
M.M.	Mary M.	Pater

Faculty of Medicine, Health Science Center, Memorial University of Newfoundland, St. Johns, Newfoundland, Canada, and Fresno, Calif., USA

Das Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri ist das zweithäufigste Karzinom der Frau. Beobachtungen deuten auf eine sexuell bedingte Ätiologie hin. In diesem Zusammenhang wurde die Rolle der humanen Papillomaviren (HPV) bei flachen Kondylomen der Zervix dokumentiert. Histologische Studien zeigten, dass die HPV-bedingten Läsionen oft zusammen mit Dysplasien, Carcinomata in situ sowie invasiven Karzinomen auftreten. Studien mit Hilfe von DNS-Hybridisationstechniken und molekularen Klonierungsverfahren bewiesen das Vorhandensein und die Freisetzung von HPV-16- und -18-DNS bei 70-80% der Zervixkarzinome und zervikalen Tumorzelllinien. Zusätzlich zu den spezifischen HPV-DNS sind andere Substanzen, wie Hormone oder Nikotin, als Kofaktoren für die Entstehung einer zervikalen Neoplasie von Bedeutung. Andere Studien zeigten, dass bei Verwendung oraler Kontrazeptiva ein grösseres Risiko für die Entstehung zervikaler Neoplasien besteht. Auch hormonale Veränderungen in der Schwangerschaft können zu einer höheren Anfälligkeit für HPV-bedingte Infektionen im unteren Genitaltrakt führen.

In dieser Arbeit wird der Beweis für eine onkogene Zelltransformation durch Kombination von HPV-16-DNS und dem humanen ras-Onkogen bei Zusatz von Progesteron oder dem chemisch verwandten Progestin, Norgestrel, der pharmakologisch wirksamen Substanz oraler Kontrazeptiva, geführt. Keine onkogene Zelltransformation durch HPV-16-DNS und dem ras-Onkogen wurde unter Östrogeneinwirkung erreicht.

Kurzfassungen von Zeitschriftenartikeln

113

Nierenepithelien von Jungratten wurden mit HPV-16-DNS und der aktivierten Form des Ha-ras-Onkogens transfiziert und in ein progesteron- oder östrogenhaltiges Medium eingebracht und, um Kolonien auszubilden, inkubiert. Zusätzlich wurden andere Medien, wie Levonorgestrel und Äthinylöstradiol, in verschiedenen Konzentrationen, wie sie in den oralen Kontrazeptiva enthalten sind, beigemischt. In der Versuchsanordnung zeigte sich, dass nur jene Zellen, die mit HPV-16-DNS transfiziert waren und zusätzlich das klonierte ras-Onkogen enthielten, unter Progesteroneinwirkung imstande waren, Zellkolonien auszubilden. Unter Zusatz von Östrogen bildeten sich keine induzierten Kolonien aus. In der Southern-Blot-Analyse, nach entsprechender DNS-Isolierung aus den Zellkolonien und Einwirkung des Restriktionsenzym BamHI, zeigte sich, dass das HPV-16-DNS in seiner kompletten Gensequenz im Genom der Nierenepithelien

integriert wurde. Auch konnte bewiesen werden, dass alle transformierten Zellkolonien induzierte RNS enthielten, die mit HPV-16-DNS, einschliesslich der E6-E7-Region, hybridisiert werden konnten.

Auch subkutane Injektionen von den transformierten Zellkolonien führten in kurzer Zeit zum Auftreten eines Tumors in den Versuchstieren. Die Autoren konnten somit nachweisen, dass durch HPV-16-DNS-Integration in das Zellgenom, in Gegenwart eines aktivierten humanen ras-Onkogens, unter Einwirkung von Progesteron oder Norgestrel eine onkogene Zelltransformation zu erwarten ist.

Für die Klinik wäre es von Interesse, ob die Expression von HPV-DNS in zervikalen Epithelzellen durch Steroidhormone beeinflusst werden und ob eine In-vitro-Zelltransformation erzielt werden kann. Eine weitere Studie müsste klären, ob durch bestimmte HPV-Infektionen bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms besteht. Ebenso wichtig erscheint auch, einen Zusammenhang herzustellen, inwieweit ein höheres Risiko in der Genese zervikaler Neoplasien bei Frauen mit häufigen Schwangerschaften und gleichzeitiger Infektion durch HPV-Viren auftritt, vor allem im Zusammenhang mit der Progesteronkonzentration während einer Schwangerschaft.

Für die Praxis hat diese Studie derzeit noch keine relevante Bedeutung.

M. Manavi, Wien

Aus: Am J Obstet Gynecol 1990; 162:1125-1229 cit. Gynäkol Rundsch 1991;31:113-115

Mütterliche Indomethazintherapie zur Behandlung des Polyhydramnions Maternal Indomethacin Therapy in the Treatment of Polyhydramnios

M. Mamopoulos, E. Assimakopoulos, E.A. Reece, A. Andreou, X.-Z. Zheng, S. Matalakakis
Aristotelian University, Thessaloniki, Greece, and Yale University School of Medicine, New Haven, Conn., USA

Als Polyhydramnion bezeichnet man das Auftreten von mehr als 1,5-2 Liter Amnionflüssigkeit, oft kombiniert mit fetaler Missbildung und/oder geringen fetalen Überlebenschancen. Vermehrte Produktion von Amnionflüssigkeit findet man gehäuft Oncogenic Transformation by Human Papillomavirus Type 16 Deoxyribonucleic Acid in the Presence of Progesterone or Progestins from Oral Contraceptives